

Wirkungen von Xenohormonen auf aquatische Organismen

Jörg Oehlmann, Simone Galluba, Matthias Oetken und
Ulrike Schulte-Oehlmann

1 Einleitung

Vor knapp 20 Jahren traten Umweltchemikalien in den Mittelpunkt des wissenschaftlichen und öffentlichen Interesses, die eine den Geschlechtshormonen ähnliche Wirkung aufweisen. Die als Umwelthormone, Xenohormone oder endokrine Disruptoren bezeichneten Substanzen gehören unterschiedlichen Verbindungsklassen an. Ihr gemeinsames Kennzeichen ist, dass sie direkt oder indirekt das Hormonsystem von Mensch und Tier stören können (COLBORN et al. 1993). Da bei Wirbeltieren und wirbellosen Tieren Wachstums-, Entwicklungs- und Fortpflanzungsvorgänge unter hormoneller Kontrolle stehen, beeinflussen endokrine Disruptoren in erster Linie die Embryonal- und Larvalentwicklung (einschließlich Verpupung und Metamorphose), die sexuelle Differenzierung und zahlreiche Fortpflanzungsparameter. In der Folge können Genitalmissbildungen, Zwitterigkeit, veränderte Geschlechterverhältnisse, verspätete oder verfrühte sexuelle Reife und ein verändertes Sexualverhalten beobachtet werden sowie Effekte auf die Keimzellreifung, Fekundität (Eiablage, Embryonenbildung) und Fertilität (Befruchtungs- und/oder Schlupferfolg). Auf diese Weise beeinflussen endokrine Disruptoren wesentliche Faktoren für den Fortbestand der Populationen im Freiland, so dass sie eine hohe ökotoxikologische Relevanz haben.

Die Wirkung der endokrinen Disruptoren kann direkt, d.h. über eine Interaktion mit den Hormonrezeptoren in den Organismen vermittelt werden, oder indirekt über eine Veränderung der Biosynthese, des Metabolismus, der Ausscheidung und/oder der Bioverfügbarkeit der natürlichen Hormone. Aufgrund der Diversität der Hormonsysteme in den verschiedenen Stämmen des Tierreichs ist eine sichere Identifizierung endokrin wirksamer Substanzen auf Basis ihrer chemischen Struktur, z.B. über quantitative Struktur-Wirkungsbeziehungen, nicht möglich. Selbst für genauer charakterisierte Teile des Endokrinums, wie die Steroidrezeptoren der Wirbeltiere, ist derzeit eine präzise Vorhersage der Rezeptoraktivierung unter alleiniger Kenntnis von Strukturmerkmalen von Chemikalien mit hohen Unsicherheiten behaftet ist. Für die Identifizierung einer endokrinen Wirkung von Einzelsubstanzen oder komplexen Mischungen, wie sie beispielsweise in der Umwelt in Oberflächengewässern, Sedimenten oder im gereinigten Abwasser von Kläranlagen auftreten, sind daher biologische Testsysteme alternativlos.

Im Folgenden werden einige toxikologische Charakteristika endokrin wirksamer Substanzen sowie typische Wirkungen bei aquatischen Organismen vorgestellt.

2 Charakteristika endokriner Disruptoren

Eines der wesentlichen Axiome der klassischen Toxikologie, die ausschließliche Existenz monotoner Konzentrations- oder Dosis-Wirkungsbeziehungen, basierend auf dem Paracelsus-Lehrsatz, dass nur die Dosis das Gift mache, wird durch endokrine Disruptoren in Frage gestellt (VOM SAAL & MYERS 2008). In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass Effekte hormonaktiver Substanzen nur in einem engen Konzentrations- oder Dosisfenster auftreten können, während bei höheren Expositionsniveaus der Effekt verschwindet oder durch andere Wirkungen überlagert wird. Daraus resultieren beispielsweise U-förmige, invertiert U-förmige oder J-förmige Konzentrations-Wirkungsbeziehungen. Die Existenz nicht-monotoner Beziehungen hat erhebliche Auswirkungen auf die regulatorische Praxis, da eine Ableitung von Schwellenkonzentrationen zumindest erschwert, wenn nicht unmöglich gemacht wird, solange nicht der gesamte zu erwartende Expositionsbereich in den Tests abgeprüft wird.

Auch ein zweites Charakteristikum endokriner Disruptoren, die oft als "Cocktaileffekte" bezeichnete Mischungstoxizität, erschwert den regulatorischen Umgang mit diesen Substanzen. Endokrine Substanzen sind durch ihren Wirkmechanismus definiert, wobei unterschiedliche Chemikalien das gleiche Zielmolekül im Organismus haben können, beispielsweise den Östrogenrezeptor eines Wirbeltiers. Entsprechend ist grundsätzlich mit additiven Effekten agonistisch wirkender Substanzen zu rechnen. So konnten SILVA et al. (2002) erstmals zeigen, dass acht östrogenartig wirkende Chemikalien in einer Mischung eine starke östrogene Reaktion hervorriefen, obwohl jede dieser Substanzen in einer Konzentration unterhalb der individuellen Wirkschwelle in der Mischung vorlag. In der Risikobewertung dienen die individuellen Wirkschwellen als Basis für die Ableitung von Grenzwerten, so dass die Cocktaileffekte unter umweltrelevanten Expositionsszenarien, wo bis zu mehrere zehntausend Chemikalien gleichzeitig in einer Matrix präsent sein können, zu einer dramatischen Unterschätzung des Risikos führen können.

3 Ausgewählte Beispiele endokriner Disruption

3.1 Tributylzinnverbindungen und Wasserschnecken

Tributylzinnverbindungen (TBT) wurden in den letzten 40 Jahren vor allem als Biozide in aufwuchsverhindernden Schiffsfarben (Antifoulingfarben) eingesetzt, eine Anwendung, die seit Januar 2003 wegen der hormonähnlichen Wirkung des TBT in der EU verboten ist. TBT wirkt als Xeno-Androgen und damit vermännlichend. Bei Vorderkiemerschnecken wird bereits bei TBT-Konzentrationen von 0,5 ng/l eine als Imposex bezeichnete Vermännlichung ausgelöst. Die Weibchen entwickeln zusätzlich zu ihren eigenen Geschlechtsorganen einen Penis und einen Samenleiter, der bei einigen Arten zu wuchern beginnt und den Eileiter blockiert (Abb. 1). Die Folge ist eine Sterilisierung der Weibchen, da die Gelege nicht mehr abgegeben werden können. Weiterhin produzierte Gelege reichern sich im Eileiter an, überdehnen ihn, bis er schließlich zerreißt und das Weibchen zugrunde geht. Da viele der betroffenen Arten keine Larvenstadien ausbilden, die mit dem Plankton verdriftet werden, führt die Sterilisierung der Weibchen zum lokalen Aussterben der Art.

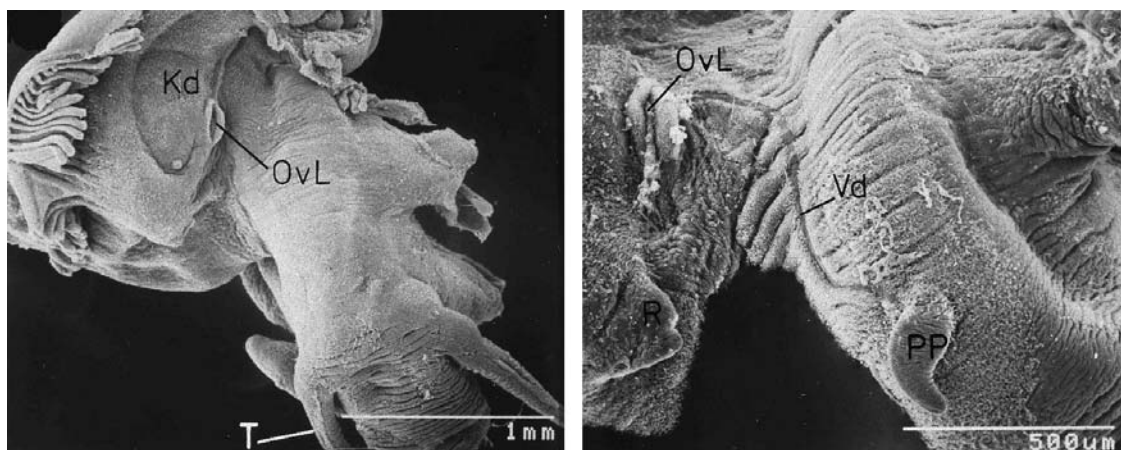


Abb. 1: Rasterelektronische Aufnahmen weiblicher Wattschnecken (*Hydrobia ulvae*, Mantelhöhle eröffnet). Links: Weibchen ohne Imposex. Rechts: Weibchen im Imposex-Endstadium mit Penis (PP), Samenleiter (Vd) und Verschluss der Vaginalöffnung (OvL). Weitere Abkürzungen: Kd, Kapseldrüse; R, Rektum (Enddarm); T, Tentakel.

3.2 Östrogenartige Effekte bei Fischen und Schnecken

Anfang der 1990-er Jahre wurden erstmals in englischen Flüssen unterhalb von Kläranlagenzuläufen Regenbogenforellen mit Gonaden gefangen, in denen sowohl Spermien als auch Eizellen produziert wurden. Derartige Ovotestes wurden in der Folge auch bei anderen Arten in Nordamerika, Europa und Asien nachgewiesen. Der Effekt konnte auf die Exposition der Tiere gegenüber natürlichen und synthetischen Östrogenen in ihrem Lebensraum zurückgeführt werden, die nicht ausreichend in den Kläranlagen eliminiert wurden. In einigen Regionen waren auch östrogenartig wirkende Umweltchemikalien wie Alkylphenole, Bisphenol A und Phthalate zumindest mitverantwortlich für die Induzierung dieser als Intersex bezeichneten Fehlsteuerung der sexuellen Differenzierung.

Während hohe Intersexinzidenzen lokal beschränkt auftraten, war eine physiologische Verweiblichung männlicher Fische ein weit verbreitetes Phänomen. Als besonders sensibler Biomarker erwies sich dabei das Lipoprotein Vitellogenin, das in der Leber von Fischen unter Kontrolle des weiblichen Geschlechtshormons 17 β -Östradiol gebildet wird und nach dem Transport über das Blut in den Eierstock gelangt. Aufgrund der physiologischen Kontrolle bilden normalerweise nur geschlechtsreife Weibchen Vitellogenin. Treten jedoch östrogenartig wirkende Umweltchemikalien im Umgebungswasser auf, können auch Männchen und noch nicht geschlechtsreife Tiere Vitellogenin bilden. In der Abbildung 2 ist das Ergebnis eines Versuchs mit männlichen Regenbogenforellen wiedergegeben, die über vier Wochen unterschiedlichen Mischungsverhältnissen eines östrogenen Kläranlagenauslaufs exponiert wurden. Die Vitellogeninspiegel der Männchen steigen mit Zunahme des Abwasseranteils und der Expositionsdauer signifikant an (JOBLING et al. 2004). Hierbei handelt es sich um einen so genannten Expositionsmarker, d.h. die biologische Reaktion zeigt das Vorhandensein der auslösenden Substanzen an, ohne dass notwendigerweise ein adverser Effekt vorliegt. Bei einem Effektbiomarker wäre eine negative Auswirkung auf die Gesundheit des Organismus gegeben.

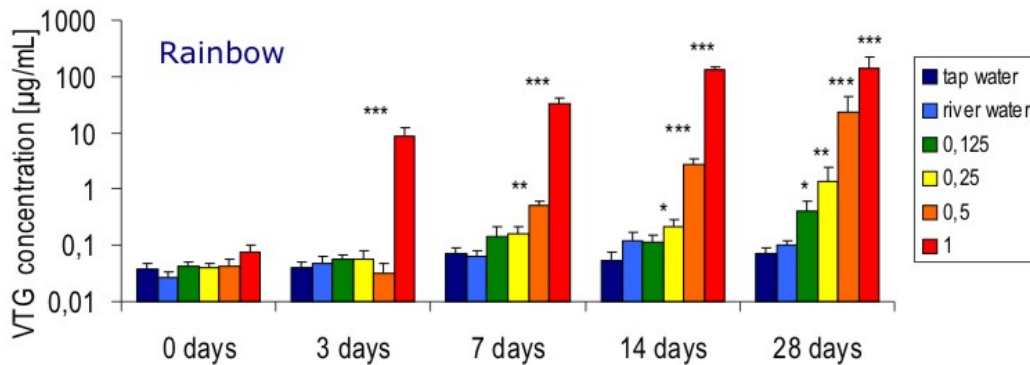


Abb. 2: Plasma-Vitellogeninspiegel von männlichen Regenbogenforellen während einer Exposition gegenüber 0; 12,5; 25; 50 und 100% gereinigtem Abwasser in einem 28-tägigen Versuch (n = 30 Forellen pro Gruppe; angegeben sind Mittelwerte und der mittlere Fehler des Mittelwerts sowie signifikante Unterschiede gegenüber der Kontrolle: * p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001). Daten aus JOBLING et al. (2004).

Ein spektakuläres Beispiel der ökologischen Folgen endokriner Disruption bei Fischen lieferte die Studie von KIDD et al. (2007) im so genannten experimentellen Seenbezirk in Ontario, Kanada. Dort wurde ein kompletter See in drei aufeinander folgenden Jahren jeweils einmal pro Jahr mit dem synthetischen Östrogen Ethinylöstradiol kontaminiert, so dass sich eine anfängliche Konzentration von etwa 5 ng/L nach der Applikation ergab. Diese Konzentration entspricht Maximalwerten in Kläranlagenabläufen. Bereits im zweiten Jahr des Versuchs kollabierte die untersuchte Population der Dickkopflritze *Pimephales promelas* vollständig, da keine Jungfische mehr im See nachweisbar waren. Auch zwei Jahre nach dem Aussetzen der Exposition war keine Erholung der Population festzustellen.

In eigenen Versuchen mit Vorderkiemerschnecken konnten wir zeigen, dass die östrogenartig wirkende Substanz Bisphenol A so genannte Superweibchen induziert (SCHULTE-OEHLMANN et al. 2001; OEHLMANN et al. 2006). Betroffene Exemplare sind durch zusätzliche weibliche Geschlechtsorgane, eine Vergrößerung der akzessorischen Geschlechtsdrüsen im Genitaltrakt, Missbildungen des pallialen Eileiterabschnitts mit einer daraus resultierenden erhöhten Mortalität der Weibchen und eine massive Stimulation der Ei- und Gelegeproduktion charakterisiert. Bei den Experimenten mit der Apfelschnecke *Marisa cornuarietis* ergab sich eine EC₁₀ von 14 ng/L und damit eine um den Faktor 1000 niedrigere Schwellenkonzentration als bei Fischen. Dies zeigt, dass mit erheblichen Sensitivitätsunterschieden zwischen den verschiedenen systematischen Gruppen im Tierreich zu rechnen ist. Gleichwohl sind für viele der relevanten Stämme des Tierreichs keine Testentwicklungen absehbar. Aktuelle OECD-Initiativen zur Implementierung ökotoxikologischer Wirktests für endokrine Disruptoren im aquatischen Bereich umfassen die Wirbeltiere mit den beiden Klassen Fische und Amphibien, die Arthropoden (Crustaceen und Insekten) sowie die Mollusken. Für die 27 anderen Stämme im Tierreich gibt es keine vergleichbaren Ansätze.

3.3 Sedimentmonitoring hormonaktiver Substanzen in Hessen

Im Jahr 2008 wurden im Rahmen eines vom Hessischen Landesamt für Umwelt und Geologie geförderten Projektes 50 Sedimente aus 45 hessischen Fließgewässern untersucht, überwiegend kleinere Mittelgebirgsbäche. Sechs Probestellen wurden in früheren HLUG-Untersuchungen des Makrozoobenthos als "gut" bzw. "sehr gut" eingestuft und daher als Referenzstellen eingesetzt.

Als Testorganismus diente die Zwergdeckelschnecke *Potamopyrgus antipodarum*. Die 4 bis 6 mm groß werdende Süßwasserschnecke bevorzugt stehende und langsam fließende Gewässer, wo sie sich in und auf Weichsedimenten aufhält und sich von Algen, Bakterien und Detritus ernährt. In Europa treten ausschließlich sich parthenogenetisch fortpflanzende Weibchen auf (DUFT et al. 2007). Die Jungtiere reifen in der Bruttasche der Mutter heran und werden voll entwickelt zur Welt gebracht. *P. antipodarum* ist sensitiv gegenüber hormonaktiven Substanzen mit androgen- und östrogenartiger Wirkung (DUFT et al. 2007; JOBLING et al. 2004) und wird derzeit als möglicher neuer Standardtestorganismus für das OECD-Richtlinienprogramm zur Chemikaliientestung untersucht (MATTHIESSEN 2008).

Der Versuch wurde gemäß DUFT et al. (2007) bei Konstantbedingungen durchgeführt (Temperatur: $16 \pm 1^\circ\text{C}$, Hell/Dunkel-Rhythmus: 16:8 h). Die Sedimente wurden in zwei Replikaten mit einer Höhe von 1 cm in 1 L-Schraubdeckelgläser eingebracht und mit 500 mL voll rekonstituiertem Wasser überschichtet (pH $8,0 \pm 0,5$, Leitfähigkeit $770 \pm 100 \mu\text{S/cm}$). Als Kontrolle diente ein künstliches Sediment aus 97% Quarzsand und 3% getrocknetem und gemahlenem Erlen- und Buchenlaub. In jedes Testgefäß wurden 20 geschlechtsreife Schnecken eingesetzt. Als Endpunkte wurden die Mortalität und die Anzahl der Embryonen in der Bruttasche am Ende der vierwöchigen Versuchsdauer aufgenommen.

Parallel wurde die potenzielle Hormonaktivität der Testsedimente über die Bestimmung der östrogenen und androgenen Aktivität von wässrigen Sedimenteluaten mit zwei In-vitro-Tests, dem Yeast Estrogen Screen (YES) und dem Yeast Androgen Screen (YAS), auf Basis genetisch veränderter Hefen (*Saccharomyces cerevisiae*) analysiert, deren Genom den humanen Östrogenrezeptor alpha bzw. den Androgenrezeptor aufweist (WAGNER & OEHLMANN 2009). Abbildung 3 gibt für 25 der 50 getesteten Sedimente die Veränderung der Embryonenzahl in der Bruttasche von *P. antipodarum* im Vergleich zur Negativkontrolle wieder. Lediglich für drei der dargestellten 25 Testsedimente war eine reduzierte Embryonenproduktion festzustellen, darunter eine Probe (Codierung "Bied") mit einem signifikanten Effekt. Dies spricht für das Auftreten androgenartig wirkender Substanzen oder das Vorliegen allgemein reproduktionstoxisch wirkender Sedimentinhaltsstoffe (DUFT et al. 2007), was durch die hohe Mortalität von 75% der Versuchstiere in der Probe "Bied" gestützt wird. Für 45 der untersuchten 50 Sedimente (= 90%) wurde jedoch eine gegenüber der Negativkontrolle erhöhte Embryonenzahl ermittelt. In Abbildung 3 trifft dies für 22 der 25 Testsedimente zu (= 88%), wobei nur in einem Fall (Probencode "El") dieser Anstieg nicht statistisch signifikant ist.

Eine Zunahme der Embryonenzahl wird bei *P. antipodarum* typischerweise bei einer Exposition gegenüber östrogenartig wirkenden Substanzen beobachtet (DUFT et al. 2007; JOBLING et al. 2004). Für die untersuchten hessischen Gewässer würde dieser Befund für eine umfangreiche Kontamination der Sedimente mit östrogenartig wirkenden Umweltchemikalien sprechen, von der auch die aufgrund ihrer weitgehend ungestörten Makrozoobenthosgemeinschaft als Referenzen geltenden Stationen betroffen sind.

Aufgrund der weitreichenden Implikationen für die betroffenen Gewässern wurden deshalb parallel wässrige Eluate der Sedimente mit dem YES bzw. YAS zur Erfassung des bioverfügbaren Anteils rezeptorvermittelt wirkender östrogen- bzw. androgenartiger Substanzen eingesetzt. Im YAS ergaben sich für keines der Sedimente Hinweise auf eine androgene Aktivität. Dieser Befund spricht dafür, dass die für wenige Sedimente beobachtete Reduktion der Embryonenzahl bei *P. antipodarum* auf das Auftreten allgemein reproduktionstoxisch wirkender Substanzen und nicht aus Xeno-Androgene zurückzuführen ist.

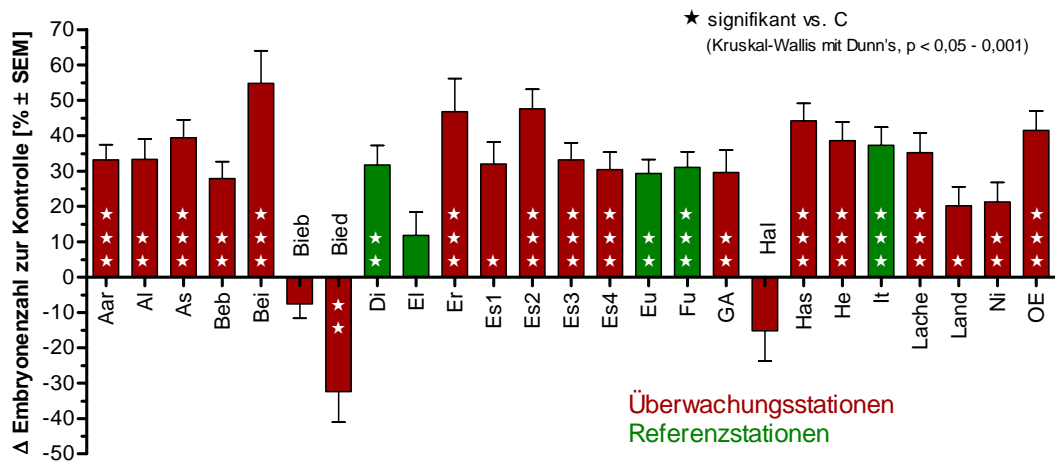


Abb. 3: *Potamopyrgus antipodarum*. Veränderung der Embryonenzahl in der Bruttasche relativ zur Kontrolle nach vierwöchiger Exposition in den Testsedimenten (n = 2 Replikate mit je 20 Weibchen). Die Sterne geben die unterschiedlichen Signifikanzniveaus wieder: ★ p < 0,05; ★★ p < 0,01; ★★★ p < 0,001 (Kruskal-Wallis mit Posttest nach Dunn).

Dagegen wurde für 35 der 50 getesteten Sedimenteluat (= 70%) eine signifikante östrogene Aktivität im YES ermittelt, die für acht Sedimente Aktivitäten von mehr als 20 ng Östradioläquivalenten/kg Sediment erreichte. 68% der in vivo mit *P. antipodarum* als potenziell östrogenpositiv getesteten Sedimente waren auch im YES positiv, 82% der im YES positiv getesteten Sedimente auch im Schneckentest. Damit bestätigen beide Biotests den Befund einer weit verbreiteten Belastung der Sedimente mit östrogenartig wirkenden Inhaltsstoffen. Abweichungen zwischen den Tests ergeben sich aufgrund der unterschiedlichen Testmatrix (Gesamtsediment für den Schneckentest, wässrige Eluate im YES) und den strukturellen Unterschieden der Östrogenrezeptoren, der im Fall von *P. antipodarum* nur eine 38%-ige Strukturanalogie zum humanen Östrogenrezeptor alpha in der Ligandenbindungsdomäne aufweist (STANGE et al. 2009).

5 Zusammenfassung und Ausblick

Endokrine Disruptoren können bereits bei Spurenkonzentrationen von wenigen ng/L oder µg/L populationsrelevante Auswirkungen auf Wachstum, Entwicklung, Differenzierung und Fortpflanzung aquatischer Organismen haben. In einer Monitoringstudie mit Sedimenten aus hessischen Fließgewässern konnte eine verbreitete Belastung der Sedimente mit östrogenartig wirkenden Inhaltsstoffen gezeigt werden, die negative Auswirkungen auf die Reproduktion von Mollusken und Fischen haben können. Derzeit ist eine sichere Identifizierung derartiger Substanzen ausschließlich mit biologischen Wirktests möglich, von denen jedoch bisher nur wenige international standardisiert und validiert sind. Auch für die nächsten Jahre ist mit erheblichen Lücken bei der systematischen Abdeckung der verschiedenen Stämme des Tierreichs bei der Neuentwicklung von Testverfahren zu rechnen. Die Neuentwicklung, Standardisierung und Validierung entsprechender Testverfahren sollte daher mit Priorität erfolgen, um das Risiko einer Gefährdung der aquatischen Lebensgemeinschaften durch endokrine Disruptoren besser abschätzen zu können.

Danksagung

Wir danken Axel Magdeburg, Daniel Stalter und Martin Wagner für die Kooperation sowie Olaf Dittberner, Gabriele Elter und Simone Ziebart für die technische Unterstützung.

Ein Teil der vorliegenden Studie wurde am Biodiversität und Klima Forschungszentrum (BiK^F) Frankfurt am Main durchgeführt und durch das Forschungsförderungsprogramm "LOEWE – Landes-Offensive zur Entwicklung Wissenschaftlich-ökonomischer Exzellenz" des Hessischen Ministeriums für Wissenschaft und Kunst finanziell unterstützt. Wir danken außerdem der Europäischen Union (EU-Projekte COMPRENDO und NEPTUNE), dem Umweltbundesamt Dessau (Projekte 29765001/04, 299 24 275, 370861402) und dem HLUg (Projekt 4500255680) für die Forschungsförderung, mit der Teile der vorgestellten Untersuchungen finanziert wurden.

Literatur

- COLBORN, T., VOM SAAL, F.S., SOTO, A.M.: Developmental effects of endocrine disrupting chemicals in wildlife and humans. *Environmental Health Perspectives* 101: 378-384, 1993.
- DUFT, M., SCHMITT, C., BACHMANN, J., BRANDELIK, C., SCHULTE-OEHLMANN, U., OEHLMANN, J.: Prosobranch snails as test organisms for the assessment of endocrine active chemicals – an overview and a guideline proposal for a reproduction test with the freshwater mudsnail *Potamopyrgus antipodarum*. *Ecotoxicology* 16: 169-182, 2007.
- JOBLING, S., CASEY, D., RODGERS-GRAY, T., OEHLMANN, J., SCHULTE-OEHLMANN, U., PAWLOWSKI, S., BRAUNBECK, T., TURNER, A.P., TYLER, C.R.: Comparative responses of molluscs and fish to environmental estrogens and an estrogenic effluent. *Aquatic Toxicology* 66: 207-222, 2004.
- KIDD, K.A., BLANCHFIELD, P.J., MILLS, K.H., PALACE, V.P., EVANS, R.E., LAZORCHAK, J.M., FLICK, R.W.: Collapse of a fish population after exposure to a synthetic estrogen. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 104: 8897-8901, 2007.
- MATTHIESSEN, P.: An assessment of endocrine disruption in mollusks and the potential for developing internationally standardized mollusk life cycle test guidelines. *Integr. Environ. Assess. Manag.* 4: 274–284, 2008.
- OEHLMANN, J., SCHULTE-OEHLMANN, U., BACHMANN, J., OETKEN, M., LUTZ, I., KLOAS, W., TERNES, T.A.: Bisphenol A induces superfeminization in the ramshorn snail *Marisa cornuarietis* (Gastropoda: Prosobranchia) at environmentally relevant concentrations. *Environmental Health Perspectives* 114: 127-133, 2006.
- SCHULTE-OEHLMANN, U., TILLMANN, M., CASEY, D., DUFT, M., MARKERT, B., OEHLMANN, J.: Östrogenartige Wirkungen von Bisphenol A auf Vorderkiemerschnecken (Mollusca: Gastropoda: Prosobranchia). *UWSF - Z. Umweltchem. Ökotox.* 13: 319-333, 2001.
- SILVA, E., RAJAPAKSE, N., KORTENKAMP, A.: Something from "nothing" – Eight weak estrogenic chemicals combined at concentrations below NOECs produce significant mixture effects. *Environmental Science and Technology* 36: 1751-1756, 2002.

- STANGE, D., HORRES, R., OEHLMANN, J.: The gene expression of the *Potamopyrgus antipodarum* estrogen receptor under estrogenic exposure. *Comp. Biochem. Physiol. A* 154: S34, 2009.
- VOM SAAL, F.S., MYERS, J.P.: Bisphenol A and risk of metabolic disorders. *JAMA* 300: 1353-1355, 2008.
- WAGNER, M., OEHLMANN, J.: Endocrine disruptors in bottled mineral water: Total estrogenic burden and migration from plastic bottles. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 16: 278-286, 2009.

Kontakt:

Prof. Dr. Jörg Oehlmann

Dipl.-Biol. Simone Galluba

Dr. Matthias Oetken

Dr. Ulrike Schulte-Oehlmann

Goethe-Universität Frankfurt am Main
und Biodiversität & Klima Forschungszentrum (BiK^F)
Siesmayerstr. 70
60054 Frankfurt am Main
Tel.: 069 798-24738
Fax: 069 798-24748
E-Mail: oehlmann@bio.uni-frankfurt.de